Der Einfluß von P 204 (Polyvinylpyridin-N-Oxid) auf den Ablauf einer Infektion beim Meerschweinchen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wilfried Kolling

Saarbrücken

1973

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. Chem. W. ZIMMERMANN

Der Einfluß von P 204 (Polyvinylpyridin-N-Oxid) auf den Ablauf einer Infektion beim Meerschweinchen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von

Wilfried Kolling

geb. am 8. März 1944 in Heiligenwald/Saar

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. Chem. W. Zimmermann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 23. Mai 1973 abgelegt.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542718_0044

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	6
A. Tierversuche	6
1. Tiermaterial	6
2. Behandlung mit P 204	8
3. Sammeln des Urins	9
4. Sammeln des Blutes	9
5. Temperaturkontrolle	9
6. Gewichtskontrolle	10
B. Biochemische Analysen	10
C. Statistische Auswertung	10
D. Bakteriologische Befunde	11
III. Ergebnisse	13
A. Analysendaten	13
B. Statistische Auswertung der Analysendaten	26
IV. Diskussion	31
Infektion und Resistenz	31
Einfluß von P 204 auf Infektion und Resistenz	32
V. Zusammenfassung	38
VI. Literaturverzeichnis	40
VII. Anhang	44
VIII. Lebenslauf	45

Einleitung

Seit Jahren sucht die Medizin nach einer Prophylaxe und einer Therapie der Staublungenerkrankungen, insbesondere der Silikose.

1960 berichteten SCHLIPKÖTER und BROCKHAUS über ein Präparat unter der Bezeichnung P 204 (Polyvinylpyridin-N-Oxid). In Tierversuchen mit Quarz sowie Quarz in Kombination mit Kohle und einer hochpolymeren Verbindung, Polyvinylpyridin-N-Oxid (P 204), zeigte sich,daß die letztgenannte Verbindung den Makrophagen einen weitgehenden Schutz gegen den aufgenommenen Quarzstaub verleiht, so daß Zellwandzerstörung und Nekrose ausbleiben und die für die normale Quarzwirkung typische fortschreitende Bindegewebsbildung und Hyalisierung nicht auftreten.

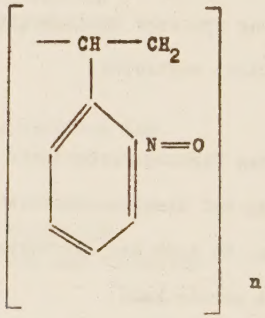
Nun lag es nahe, den Wirkungsmechanismus des Präparates P 204 über die reine Anwendung bei Staublungenerkrankungen hinaus auszudehnen und zu untersuchen, ob auch die Zerstörung der Zellwand bei einer Infektion verhütet werden kann.

Ob das Präparat P 204 damit die Infektionsresistenz des Organismus gegen bestimmte Keimarten zu erhöhen vermag, ist von Bedeutung, da Antibiotica und Chemotherapeutica in der Regel nur zusammen mit der natürlichen Abwehrkraft des Makroorganismus zu wirken vermögen.

Versuche zur Verhinderung oder Beeinflussung der experimentellen Silikose bei Tieren durch P 204 wurden erfolgreich durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß nach Anwendung von P 204 eine fibrosehemmende Wirkung eintrat. Daneben wurden auch eliminationsfördernde Eigenschaften beobachtet. An lebenden Zellen wurde durch P 204 eine allgemein zellschützende Wirkung erzielt; die Alveolarzellnekrose nach experimentell erzeugter Silikose mit Quarzstaub konnte verhindert werden.

Diese Eigenschaften wurden als wesentliches Wirkungsprinzip von P 204 erkannt.

Strukturformel des Polyvinylpyridin-N-Oxids:



Das Präparat erfüllt nahezu alle von JÄGER (1949) erhobenen theoretischen Anforderungen an einen antifibrotischen Schutzstoff:

1. großes polymeres Molekül
2. mehrere chemische Gruppen, die befähigt sind, Wasserstoff-

brückenbindungen oder Nebenvalenzbindungen zu betätigen.

3. Bindung der Eiweißmoleküle über mehrere Gruppen des Moleküls (Haftstellen).
4. amphoterer Charakter der Eiweiße darf nicht verändert werden.
5. freie Aminogruppen am aromatischen Ring sollten möglichst nicht vorliegen, da diese die Substanz toxisch machen würden.

In diesem letzten Punkt entspricht das P 204 nicht den Forderungen.

Während im WHO Chronicle (1968) eine gewisse Toxizität angedeutet wird, verneint SCHLIPKÖTER (1967) eine akut toxische Wirkung von P 204, räumt jedoch ein, daß das Präparat in verschiedenen Organen lange Zeit gespeichert wird.

Methodik

A. Tierversuche

1. Tiermaterial

Für Vor- und Hauptversuch verwandten wir insgesamt 200 männliche und weibliche Albino-Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 460 Gramm.

Das Futter bestand aus "Meerschweinchenfutter M" der Firma JUCHEM und Wasser ad libitum. Alle Tiere wurden drei Wochen vor Versuchsbeginn und während des gesamten Versuchs unter gleichen Bedingungen gehalten, um Umstellungsreize und deren Reaktionen möglichst auszuschalten. Die Raumtemperatur betrug während dieser Zeit zwischen 22° und 24° C.

Infizierte und nicht infizierte Tiere wurden streng getrennt untergebracht.

Vorversuch:

Im Vorversuch mit je 10 männlichen und weiblichen Meerschweinchen untersuchten wir die Auswirkung der Infektion auf die mittlere Überlebensdauer (ST/50) und das Verhalten der infizierten Tiere unter der Zufuhr von P 204.

Als Keim benutzten wir den für Nagetiere pathogenen, schwach virulenten Stamm Salmonella typhimurium S 7. Mit diesem Keim beimpften wir Schrägagar. Nach 24stündiger Bebrütung bei 37° C schwemmten wir die Bakterienkulturen mit 2 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung ab.

Diese Schrägagarabschwemmung wurde mit 0,9% NaCl-Lösung soweit verdünnt, daß durch 1 ml injizierter Bakteriensuspension die ST/50 bei den infizierten Tieren bei ungefähr 8 Tagen lag. Dieser Zeitraum wurde deshalb so gewählt, da bei Meerschweinchen die Phase der unspezifischen Resistenz ungefähr 8 bis 10 Tage nach der Infektion anhält und danach die spezifische Antikörperbildung einsetzt. Durch Keimzählung im Plattengußverfahren stellten wir fest, daß 1 ml der verdünnten Schrägagarabschwemmung ungefähr 7x10 Keime enthielt.

Als relatives Maß für weitere Abschwemmungen benutzten wir die Extinktion im EPPENDORF-Photometer (0,342).

Die Infektion erfolgte durch intraperitoneale Injektion von 1 ml der auf 1/15 verdünnten Abschwemmung.

Hauptversuch:

Die Tiere wurden für den Hauptversuch in vier Gruppen eingeteilt: Gruppe I als Versuchsgruppe, Gruppen II, III und IV als Kontrollgruppen.

Gruppe I.: 80 infizierte und mit P 204 beimpfte Tiere:

20 Tiere im Stoffwechselkäfig für Hormonbestimmungen im Harn

30 Tiere zur Blutentnahme für Hormonbestimmungen im Blut

30 Tiere zur Beobachtung der Absterberate

Gruppe II.: 60 nur infizierte Tiere (ohne P 204)

20 Tiere im Stoffwechselkäfig

40 Tiere zur Blutentnahme

Gruppe III.: 20 nur mit P 204 beimpfte Tiere (ohne Infektion)

10 Tiere im Stoffwechselkäfig

10 Tiere zur Blutentnahme

Gruppe IV.: 20 nur mit 0,9% NaCl beimpfte Tiere (ohne Infektion, ohne P 204)

10 Tiere im Stoffwechselkäfig

10 Tiere zur Blutentnahme

2. Behandlung mit P 204

Die Tiere der Gruppen I und III erhielten über einen Zeitraum von 10 Tagen täglich 2 ml P 204 durch subcutane Injektion, beginnend am Tage der Infektion.

3. Sammeln des Urins

Wir sammelten den Urin der Tiere, die in Stoffwechselkäfigen gehalten wurden. Zur Vermeidung einer bakteriellen Zersetzung des Urins gaben wir täglich je 5 ml Eisessig in die Uringefäße. Die Stoffwechselkäfige wurden jeden Tag mit 80 bis 100 ml Wasser ausgespült, das der Urinmenge beigefügt wurde.

Die Tierkäfige wurden in Abständen von drei Tagen mit heißem Wasser gereinigt.

4. Sammeln des Blutes

Zur Gewinnung der Plasmasteroidwerte wurden von der Gruppe I drei Tiere/Tag, von der Gruppe II vier Tiere/Tag, von der Gruppe III ein Tier/Tag und von der Gruppe IV ein Tier/Tag durch Genickschlag getötet und mittels Dekapitation entblutet.

Das mit Citrat versetzte Blut wurde gruppenweise gepoolt und zentrifugiert; das abgetrennte Plasma wurde zur späteren Analyse eingefroren.

5. Temperaturkontrolle

Das Messen der Temperaturen erfolgte bei allen Versuchstieren tief rektal.

6. Gewichtskontrolle

Die Tiere wurden zu Beginn, während des Ablaufs und am Ende des Versuchs gewogen.

B. Biochemische Analysen

Der biochemische Nachweis der Steroide im Harn und im Plasma wurde nach folgenden Methoden erbracht:

1. Die 17-Ketosteroide im Urin bestimmten wir nach der Methode von ZIMMERMANN, die 17-ketogenen Steroide nach der Methode von NORYMBERSKI.

2. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Plasma erfolgte nach der Methode von ZIMMERMANN, modifiziert nach KAISER und OERTEL; die freien und gebundenen Corticoide wurden nach vorausgegangener enzymatischer Hydrolyse nach PORTER und SILBER bestimmt.

C. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse übertrugen

wir die gemessenen Werte auf eine Lochkarte, die im RECHENZENTRUM HOMBURG nach dem dort vorliegenden Programm bearbeitet wurde. Die Mittelwertsunterschiede in einer Meßgröße zwischen den vier Tiergruppen wurden während der gesamten Versuchsdauer nach dem T-Test berechnet. Die p-Werte entnahmen wir den "Wissenschaftlichen Tabellen" von GEIGY. Sie erscheinen in den folgenden Abschnitten als Signifikanzgrenzen p=0,05 bzw. p=0,01.

Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten innerhalb einer Tiergruppe zwischen den verschiedenen Meßgrößen wurde ebenfalls durchgeführt. Diese gestattet eine Aussage über ein gleichsinniges Verhalten der verschiedenen Meßgrößen während der gesamten Versuchsdauer.

Wir nahmen eine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen zwei verglichenen Zahlenpaaren dann an, wenn der Korrelationskoeffizient die Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 = 0,05 überschritt. Diese Signifikanzschranken entnahmen wir ebenfalls den "Wissenschaftlichen Tabellen" von GEIGY.

D. Bakteriologische Befunde

Um sicher zu sein, daß unsere Salmonellen-Infektion gut angegangen

war und vor allem, daß es sich um eine reine Salmonellen-Infektion handele, entnahmen wir Tieren der Gruppe I und der Gruppe II Blut durch sterile Herzpunktion. Das Blut brachten wir auf Leifson- und Blutplatten.

Die Züchtung der Bakterien und die anschließende Objektträger-Agglutination mit dem Salmonella-Faktorenserum Anti-O 4,5 bewies die reine Salmonellose.

Ergebnisse

A. Analysendaten

Die Meßwerte stammen von 180 Meerschweinchen des Stammes Pirbright-white. Tabelle 1 gibt die Meßwerte der 17-Ketosteroide im Plasma wieder.

Tabelle 1: 17-Ketosteroide im Plasma (γ / 100 ml Plasma)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	60	40	50	60
2. Tag	130	50	40	58
3. Tag	180	78	64	85
4. Tag	150	90	71	73
5. Tag	81	110	85	72
6. Tag	-	-	-	-
7. Tag	-	-	-	-
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	69	124	68	69
10. Tag	61	110	71	62

Wenn man die Werte der nicht infizierten mit denen der infizierten Tiere vergleicht, stellt man eine signifikante Erhöhung der 17-Ketosteroide im Plasma nach Infektion fest (Vergleiche Abb. 1).

Der Verlauf der 17-Ketosteroid-Kurven der Gruppe I und der Gruppe II zeigt besonders deutlich die unterschiedliche Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Plasma nach Gabe von P 204.

Die Kurve der Gruppe I steigt steil an, hat ihren Gipfel am 3. Tag und fällt dann ebenso steil wieder ab.

Die Kurve der Gruppe II verläuft wesentlich flacher und hat ihren Gipfel am 9. Tag.

Die beiden Kurven der nicht infizierten Gruppen III und IV verlaufen fast gleich.

Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung der 17-Ketosteroidwerte im Plasma während des Versuchszeitraumes.

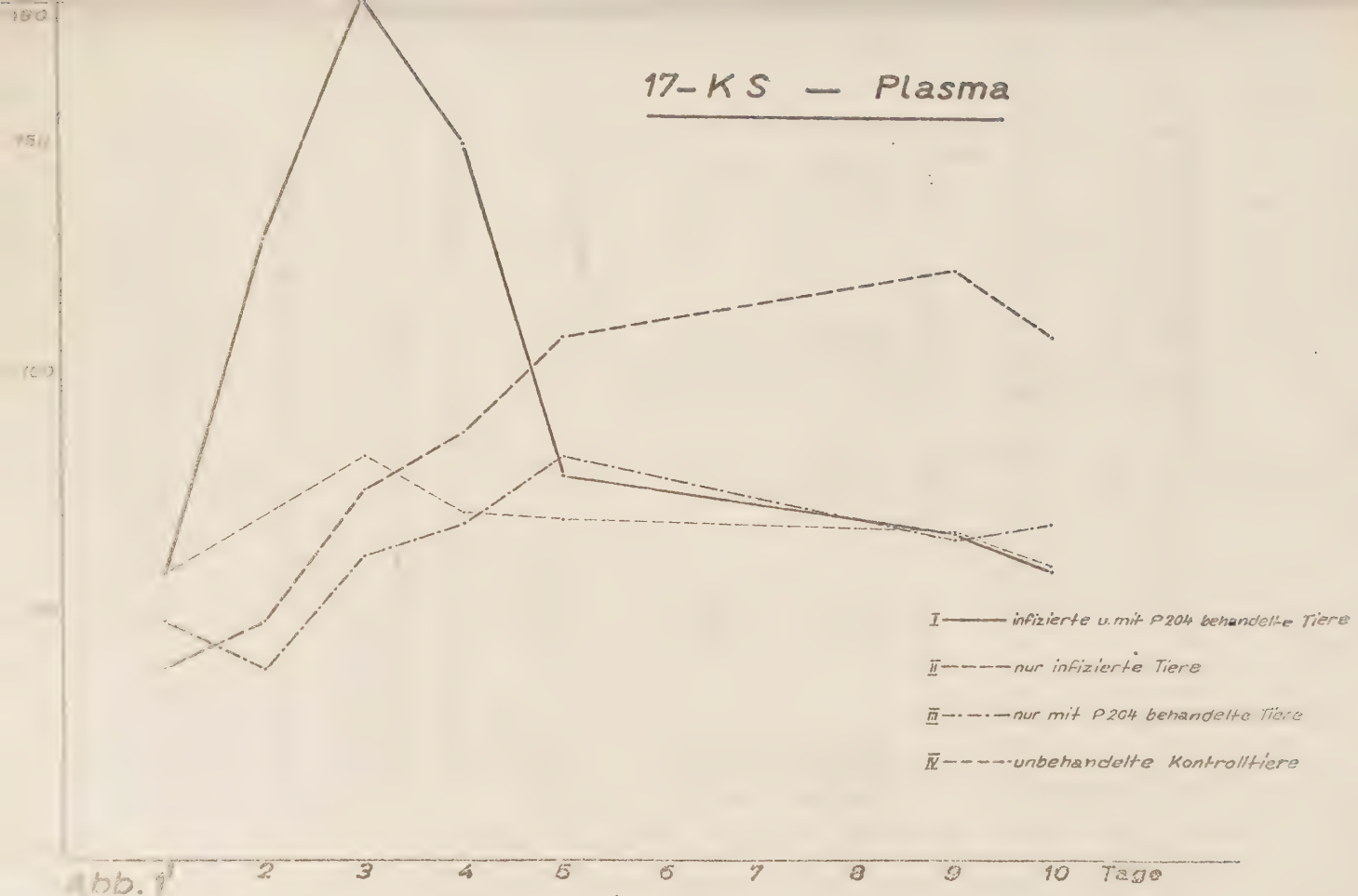

17-KS — Plasma
I —— infizierte u. mit P 204 behandelte Tiere
II ----- nur infizierte Tiere
III -·-·- nur mit P 204 behandelte Tiere
IV -·-·-·- unbehandelte Kontrolltiere
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tage

Abb. 1

Tabelle 2 gibt die Meßwerte der freien und gebundenen Corticoide im Plasma wieder.

Tabelle 2: Freie und gebundene Corticoide im Plasma (δ/ 100 ml Plasma)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	-	-	-	-
2. Tag	70	60	100	50
3. Tag	80	85	70	60
4. Tag	110	78	80	70
5. Tag	170	110	100	50
6. Tag	-	-	-	-
7. Tag	200	-	90	55
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	160	120	74	60
10. Tag	145	110	71	60

Die freien und gebundenen Corticoide zeigen ein etwas anderes Bild als die 17-Ketosteroide (Vgl. Abb. 2).

Die Kurven der Gruppen I und II zeigen einen fast gleichsinnigen Verlauf, wobei die Kurve der Gruppe I die höhere Ausscheidung von Corticoiden anzeigt.

Die Gruppen III und IV liegen tiefer und z.T. fast parallel.

Abbildung 2 zeigt die graphische Darstellung der freien und gebundenen Corticoide im Plasma während des Versuchszeitraums.

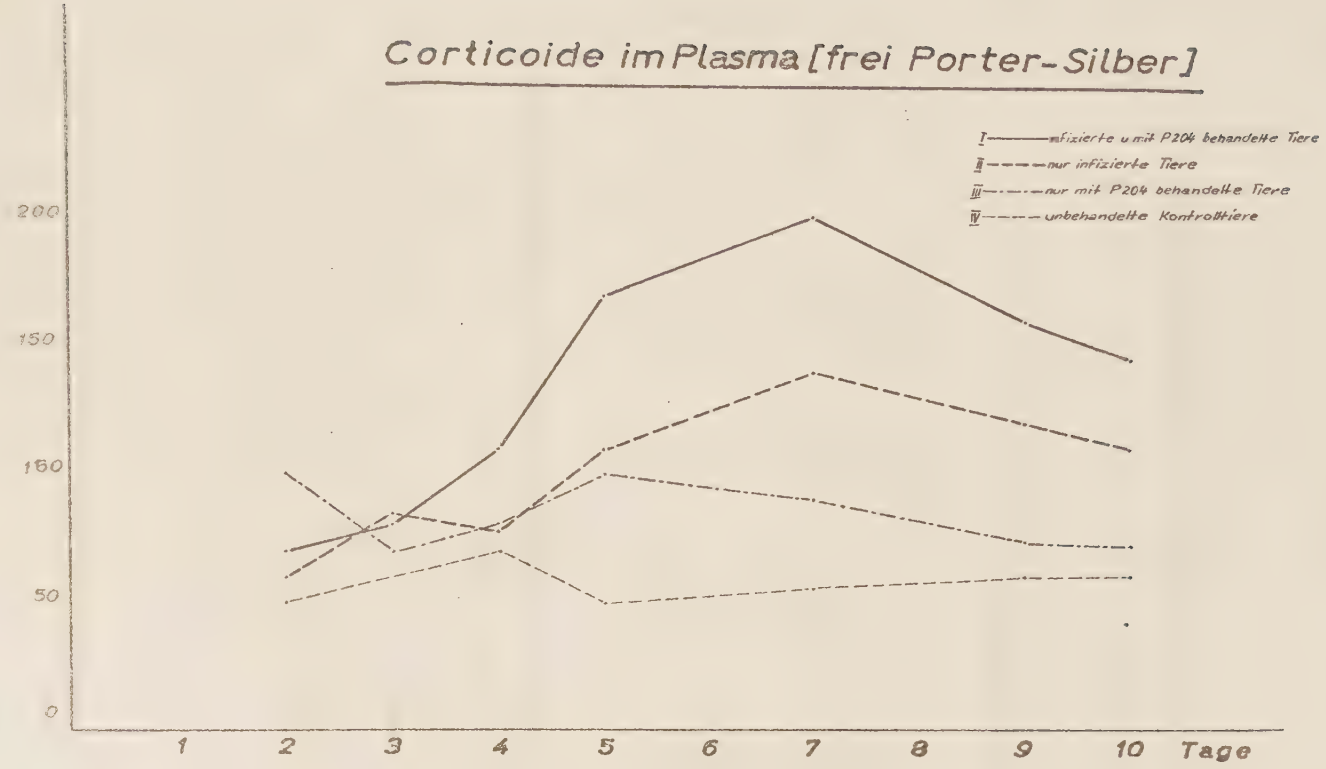

Corticoide im Plasma [frei Porter-Silber]
I infizierte u. mit P204 behandelte Tiere
II nur infizierte Tiere
III nur mit P204 behandelte Tiere
IV unbehandelte Kontrolltiere
200
150
100
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage

Abb. 2

Tabelle 3 gibt den Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Plasma wieder.

Tabelle 3: Quotient PSC/17-Ketosteroiden im Plasma

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	-	-	-	-
2. Tag	0,5	1,2	2,5	0,9
3. Tag	0,5	1,1	1,1	0,7
4. Tag	0,75	0,8	1,1	0,9
5. Tag	2	1	1,1	0,7
6. Tag	-	-	-	-
7. Tag	-	-	-	-
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	2,3	1	1	1,09
10. Tag	2,3	1	1	0,9

Gruppe I zeigt eine signifikante Erhöhung des Quotienten von katabolen zu anabolen Hormonen (Vgl. Abb. 3).

Bei Gruppe III ist der hohe Wert gleich am 2. Tag des Versuchs auffallend; die Kurve fällt jedoch zum 3. Tag hin steil ab, um von da an ihr Niveau beizubehalten.

Ab dem 3. Tage zeigen die Gruppen II, III und IV keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 3 zeigt die graphische Darstellung der Quotienten aus

katabolen und anabolen Hormonen im Plasma während des Versuchs-
zeitraums.

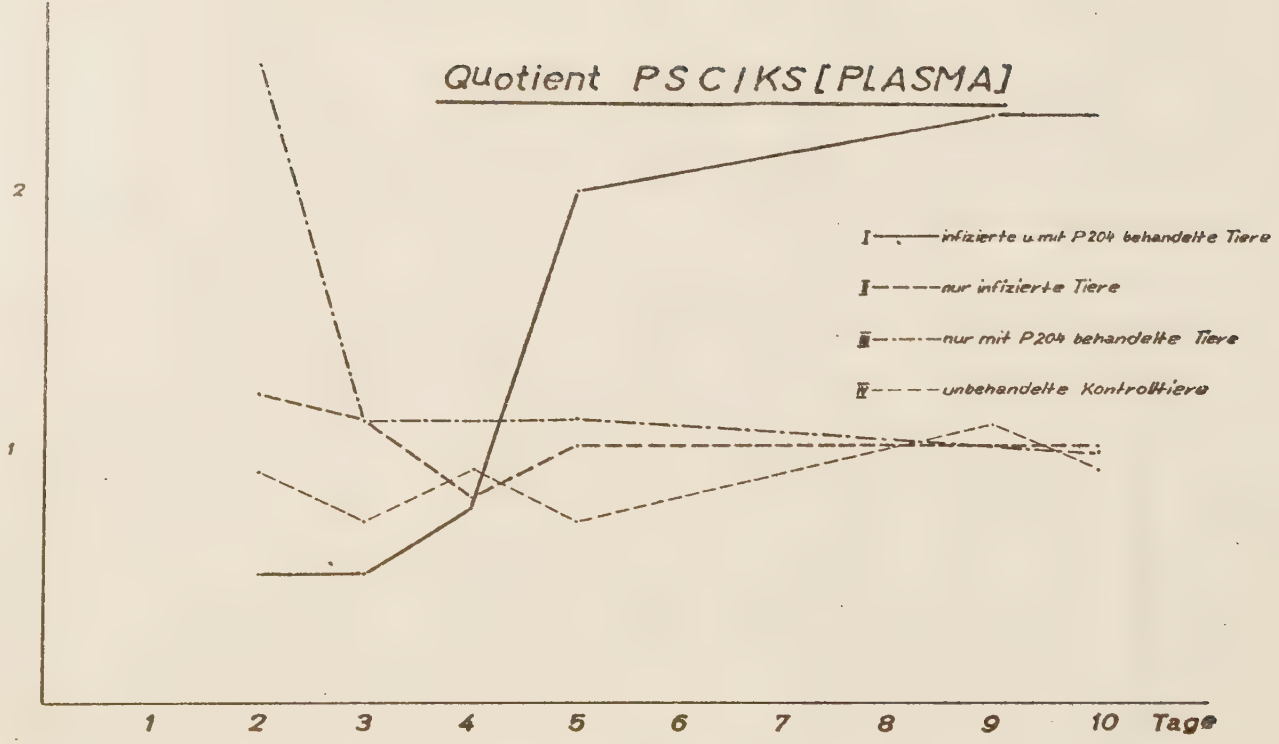

Quotient PSC/KS[PLASMA]
2
1
I infizierte u. mit P204 behandelte Tiere
I nur infizierte Tiere
II nur mit P204 behandelte Tiere
IV unbehandelte Kontrolltiere
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage

Abb. 3

Tabelle 4 gibt die Meßwerte der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin wieder.

Tabelle 4: 17-Ketosteroide im Urin (γ/24 Std./Tier)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	162	167	115	77
2. Tag	111	166	82	58
3. Tag	195	161	69	55
4. Tag	83	53	29	58
5. Tag	104	75	53	70
6. Tag	67	67	65	71
7. Tag	42	95	66	52
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	48	34	60	37
10. Tag	47	45	58	42

Abgesehen von kleineren, wohl physiologischen Schwankungen, zeigten die beiden nicht infizierten Gruppen III und IV keine signifikanten Unterschiede in der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Verlaufe des Hauptversuchs.

Die Kurve der nur infizierten Gruppe II zeigt vom 1. bis zum 3. Tag ein fast gleichmäßig hohes Plateau, um dann bis zum 4. Tag hin steil abzufallen.

Die Kurve der Gruppe I steigt vom 2. Tag an steil nach oben, erreicht am 3. Tag ihren Höhepunkt und fällt zum 4. Tag hin ebenso

steil wieder ab.

Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin während des Versuchszeitraums.

Tagesausscheidung / Tier

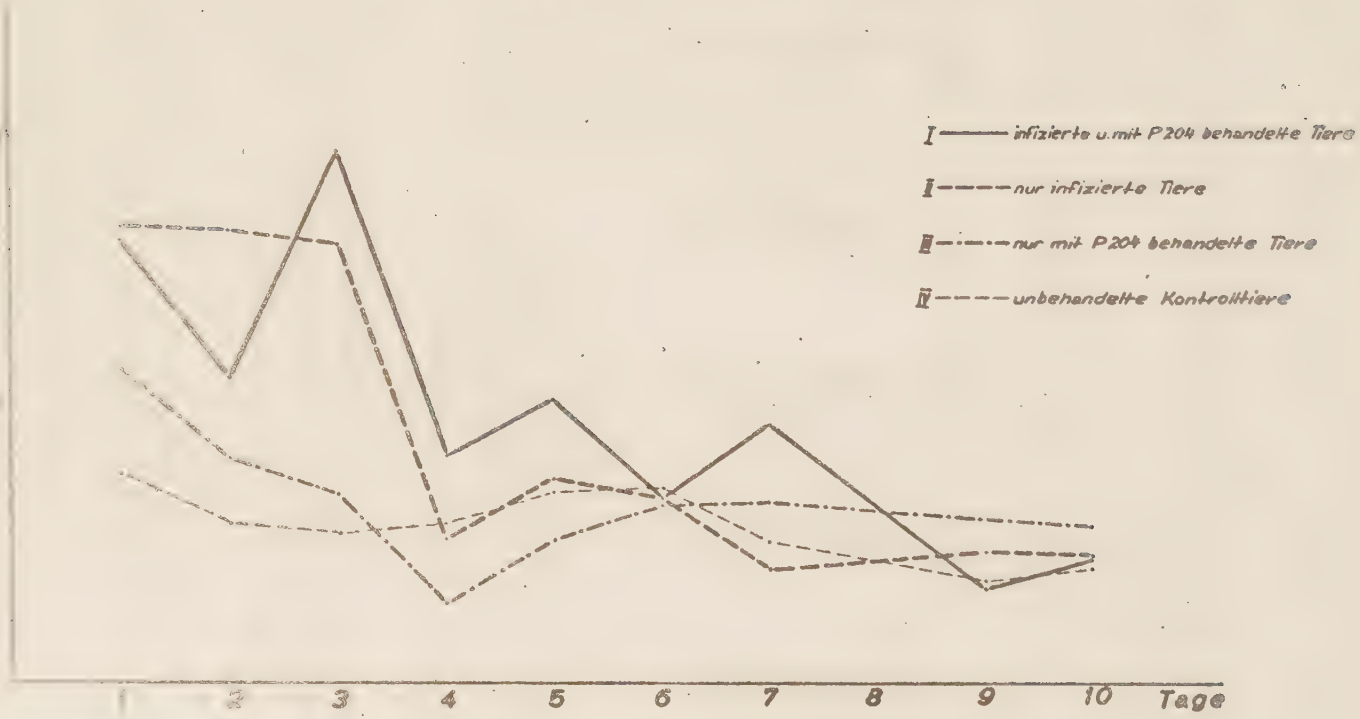


Abb. 4 — 17 – KS im Urin

Tabelle 5 gibt die Meßwerte der 17-ketogenen Steroide im 24-Stunden-Urin wieder.

Tabelle 5: 17-ketogene Steroide im Urin (γ/24/Std./Tier)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	-	-	-	-
2. Tag	187	250	123	80
3. Tag	225	234	198	79
4. Tag	253	213	93	71
5. Tag	284	265	156	85
6. Tag	300	191	119	86
7. Tag	194	81	82	82
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	178	75	52	76
10. Tag	189	70	52	73

Die Kurve der Gruppe I zeigt vom 2. bis zum 6. Tag einen stetigen Anstieg der ketogenen Steroide im Urin. Vom 6. zum 7. Tag hin fällt die Kurve steil ab, um von hier bis zum 10. Tag ein ungefähr gleichmäßiges Niveau beizubehalten.

Gruppe II hat den Höhepunkt der Ausscheidung ketogener Steroide am 5. Tag; von hier fällt die Kurve steil ab bis zum 7. Tag; bis zum 10. Tag fällt die Kurve nur noch leicht ab.

Die Gruppe II hatte gegenüber der Gruppe IV vom 4. bis zum 7. Tag eine erhöhte Ausscheidung ketogener Steroide, beide Kurven liegen

erheblich niedriger als die Kurven der Gruppen I und II.

Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der 17-ketogenen Steroide im 24-Stunden-Urin während des Versuchszeitraums.

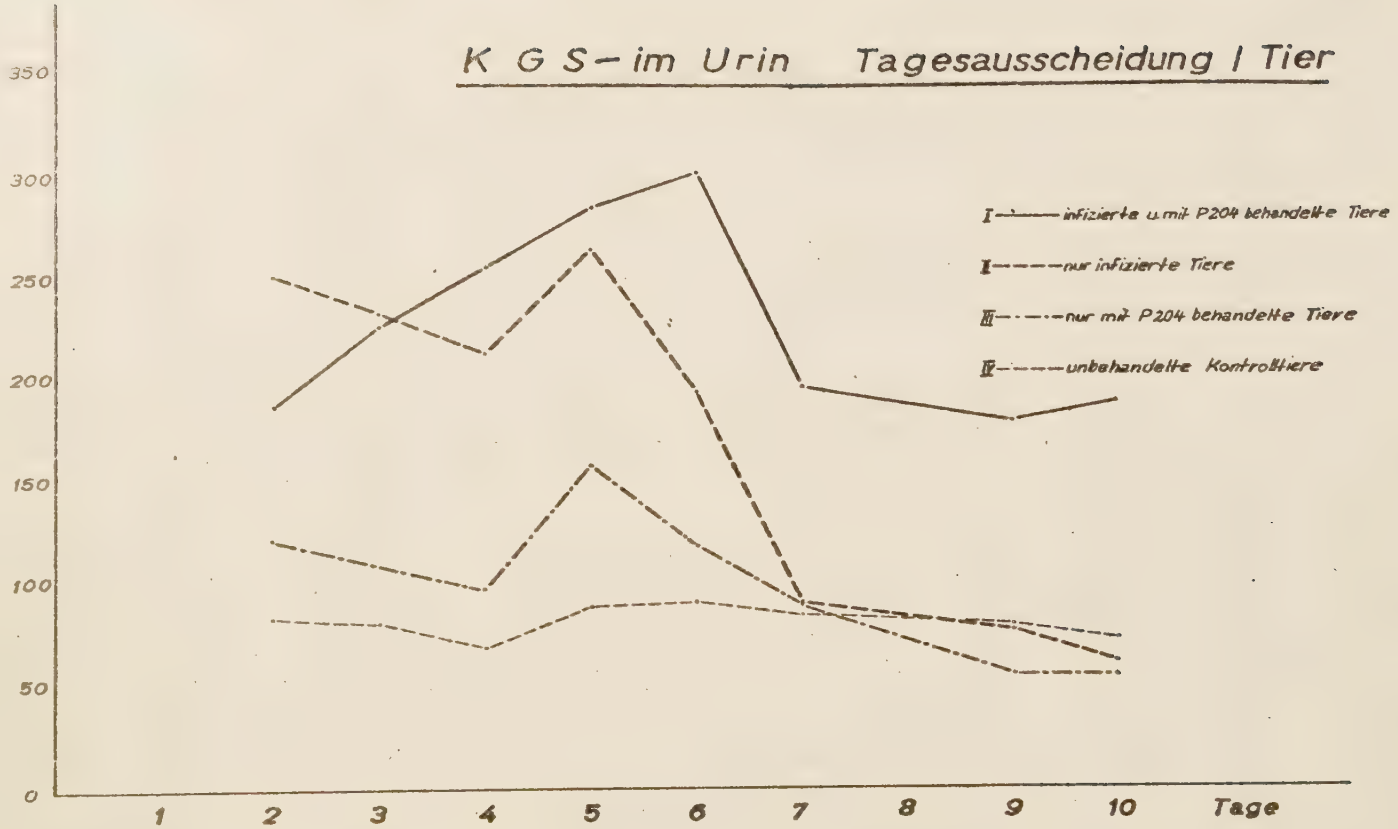

K G S – im Urin Tagesausscheidung / Tier
350
300
250
200
150
100
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
I ——— infizierte u. mit P 204 behandelte Tiere
II – – – – nur infizierte Tiere
III – · – · nur mit P 204 behandelte Tiere
IV – – – – unbehandelte Kontrolltiere

Abb. 5

Tabelle 6 gibt den Quotienten aus 17-ketogenen Steroiden und 17-Ketosteroiden im Urin wieder.

Tabelle 6: 17-ketogene Steroide/ 17-Ketosteroide im Urin

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	-	-	-	-
2. Tag	0,6	0,96	0,78	0,84
3. Tag	0,66	0,84	1,74	0,9
4. Tag	1,8	2,4	1,8	0,72
5. Tag	1,62	2,16	1,8	0,72
6. Tag	2,7	1,8	1,2	0,72
7. Tag	2,76	0,48	0,72	0,96
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	2,4	1,2	0,48	1,2
10. Tag	2,4	0,9	0,54	1,02

Die Zufuhr von P 204 bewirkte bei der Gruppe I einen starken Anstieg des Quotienten 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroiden, dessen Höhepunkt am 7. Tag erreicht wurde. Dieses hohe Niveau wurde bis zum 10. Tag fast beibehalten.

Die Kurve der Gruppe II steigt analog der Gruppe I bis zum 4. Tag an, erreicht hier ihren Höhepunkt und fällt dann bis zum 10. Tag fast gleichmäßig ab.

Die Kurve der Gruppe III steigt vom 2. bis zum 3. Tag steil an, hält dieses Niveau bis zum 5. Tag und fällt dann steil ab.

Gruppe IV zeigt am 9. Tag einen leichten Anstieg des Quotienten 17-KGS/17-KS (17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide) innerhalb der normalen Streubreite.

Abbildung 6 zeigt die graphische Darstellung der Quotienten aus 17-ketogenen Steroiden und 17-Ketosteroiden im Urin während des Versuchszeitraums.

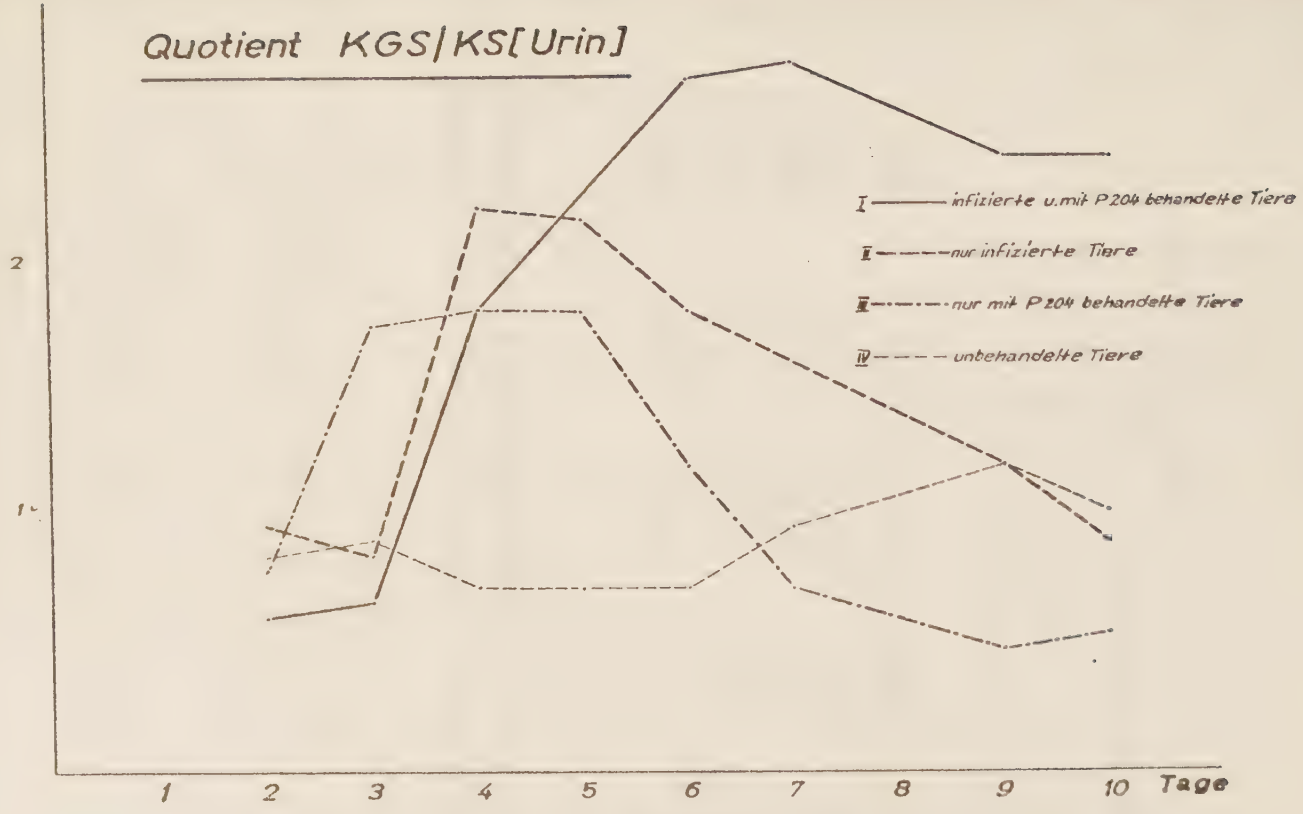

Quotient KGS/KS[Urin]
2
1
I infizierte u.mit P204 behandelte Tiere
II nur infizierte Tiere
III nur mit P204 behandelte Tiere
IV unbehandelte Tiere
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tage

Abb. 6

Tabelle 7 gibt die Meßwerte der rektal gemessenen Körpertemperaturen der Versuchstiere an.

Tabelle 7: Rektale Körpertemperatur (C°)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
1. Tag	-	-	-	-
2. Tag	38,0	38,5	38,4	38,0
3. Tag	39,8	39,8	38,0	38,1
4. Tag	39,3	39,2	38,2	38,0
5. Tag	-	-	-	-
6. Tag	39,5	39,4	37,9	38,0
7. Tag	-	-	-	-
8. Tag	-	-	-	-
9. Tag	37,8	38,0	38,0	38,0
10. Tag	-	-	-	-

Abbildung 7 zeigt die graphische Darstellung der rektal gemessenen Körpertemperaturen der Versuchstiere während des Versuchszeitraums.

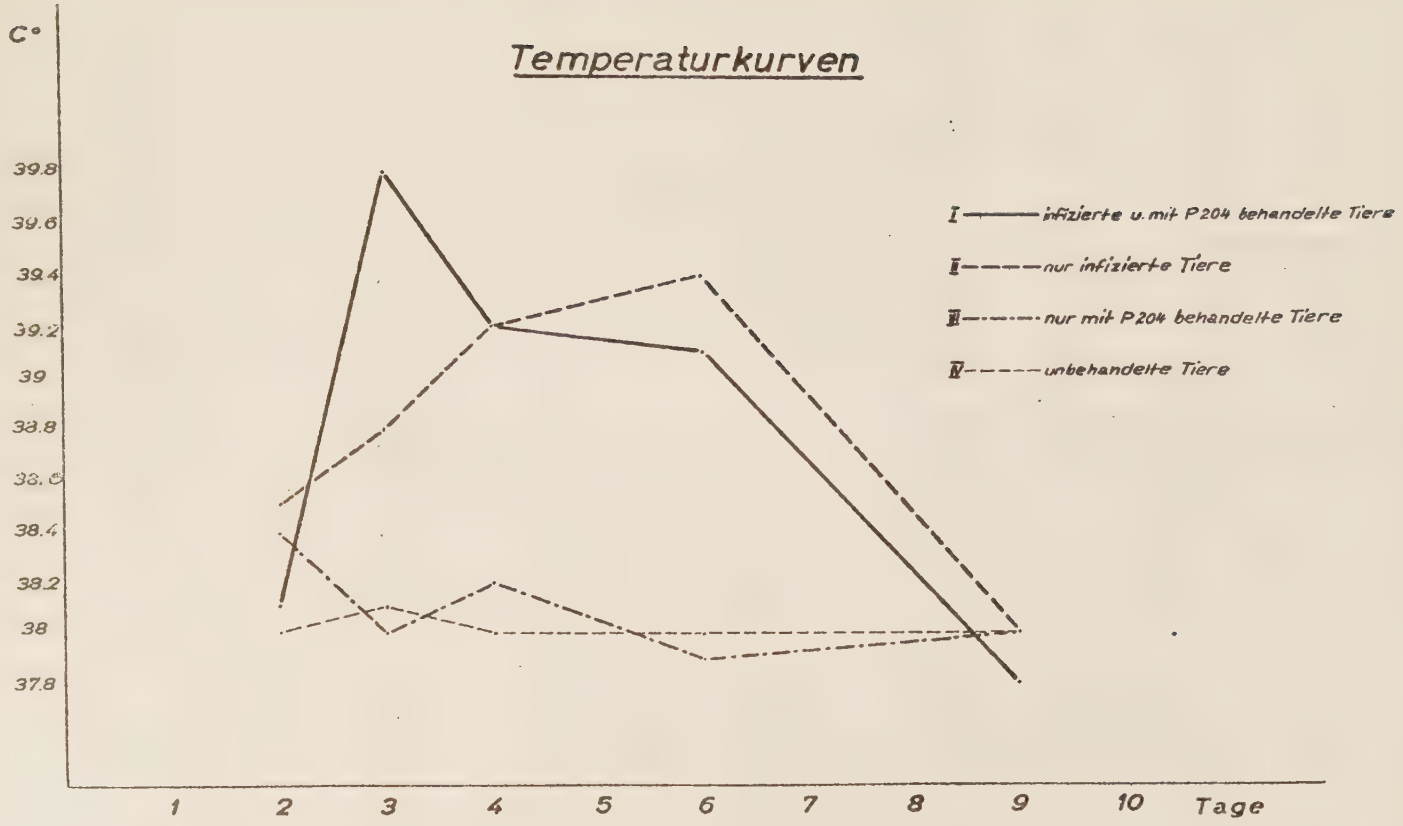

Temperaturkurven
C°
39.8
39.6
39.4
39.2
39
38.8
38.6
38.4
38.2
38
37.8
I ——— infizierte u. mit P204 behandelte Tiere
II – – – – nur infizierte Tiere
III –·–·–·– nur mit P204 behandelte Tiere
IV – – – – – unbehandelte Tiere
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage

Abb. 7

Abbildung 8 zeigt die graphische Darstellung der Absterberaten der Versuchstiere der Gruppen I und II.

Daraus geht hervor, daß sich durch P 204 die Resistenz gegen die Infektion verschlechtert, die ST/50 sinkt von 8 auf 5 Tage.

Die Tiere der Kontrollgruppen III und IV blieben alle am Leben.

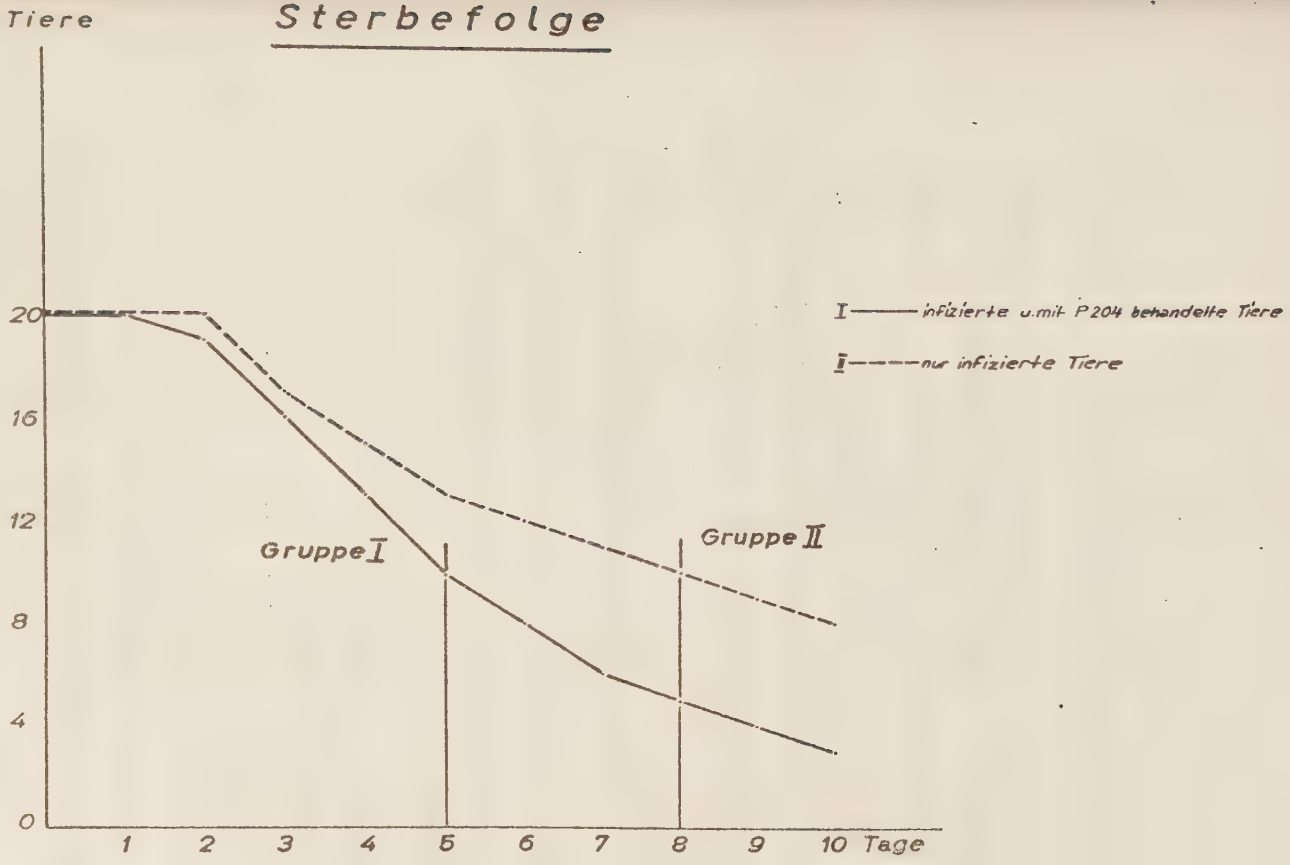

Tiere
Sterbefolge
20
16
12
8
4
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10 Tage
Gruppe I
Gruppe II
I——— infizierte u.mit P 204 behandelte Tiere
I----- nur infizierte Tiere

Abb. 8

B. Statistische Auswertung der Analysendaten

Ein statistischer Vergleich der Parameter zwischen den Versuchsgruppen war an einzelnen Tagen wegen der gewählten Versuchsanordnung nicht möglich. Die für eine Meßgröße gefundenen Werte wurden deshalb über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt. Dieses Mittel kann als "Niveaumaß" für eine bestimmte Versuchsgruppe angesehen werden. Die Prüfung auf Unterschiede der arithmetischen Mittel zwischen den einzelnen Versuchsgruppen wurde mit dem T-Test vorgenommen.

Um eine Aussage über die zeitliche Veränderung der Meßgrößen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen machen zu können, wurden Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Die den Berechnungen zugrunde gelegten Formeln wurden den WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN entnommen.

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen der untersuchten Parameter in den vier Versuchsgruppen.

Durch die Mitteilung über die Zeit erhält man ein"Niveaumaß" für die einzelnen Parameter, das zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Versuchsgruppen herangezogen werden kann.

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung

(N = Zahl der Tage, M = Mittelwerte, S = Standardabweichung)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
17-Ketosteroide im Urin	N = 9 M = 95,4 S = ± 53,7	N = 9 M = 95,8 S = ± 54,4	N = 9 M = 66,3 S = ± 23,1	N = 9 M = 57,7 S = ± 13,3
17-ketogene Steroide im Urin	N = 8 M = 226,2 S = ± 47,4	N = 8 M = 172,3 S = ± 83,4	N = 8 M = 109,3 S = ± 50,5	N = 8 M = 79 S = ± 5,3
freie Corticoide im Plasma	N = 7 M = 133,5 S = ± 48,3	N = 7 M = 93,8 S = ± 23,1	N = 7 M = 83,5 S = ± 13,08	N = 7 M = 57,8 S = ± 6,9
Gesamt-KS im Plasma	N = 7 M = 104,4 S = ± 48,4	N = 7 M = 86 S = ± 31,8	N = 7 M = 64,1 S = ± 14,8	N = 7 M = 68,4 S = ± 9,3
Quotient 17-KGS/17-KS im Urin	N = 8 M = 1,8 S = ± 0,8	N = 8 M = 1,3 S = ± 0,69	N = 8 M = 1,1 S = ± 0,57	N = 8 M = 0,8 S = ± 0,17
Quotient PSC/Gesamt-KS im Plasma	N = 6 M = 1,3 S = ± 0,89	N = 6 M = 1,0 S = ± 0,13	N = 6 M = 1,3 S = ± 0,58	N = 6 M = 0,8 S = ± 0,14
Temperatur	N = 5 M = 38,8 S = ± 0,9	N = 5 M = 38,9 S = ± 0,7	N = 5 M = 38,1 S = ± 0,2	N = 5 M = 38 S = ± 0,3

Tabelle 9 zeigt die T-Werte für die Mittelwertsdifferenzen zwischen den vier Versuchsgruppen.

Um zu prüfen, ob innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen zeitlich gleichsinnige Veränderungen der untersuchten Parameter auftraten, wurden Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 9: T-Mittelwerte

Temperatur

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	0,19	1,86		2,09	
Gruppe II	-	2,62	0,05	2,96	0,02
Gruppe III	-	-		0,87	

17-Ketosteroide im Urin

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	0,17	1,49		2,04	0,1
Gruppe II	-	1,49		2,03	
Gruppe III	-	-		0,96	

17-ketogene Steroide im Urin

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	1,58	4,76	0,001	8,7	0,001
Gruppe II	-	1,82		3,15	0,01
Gruppe III	-	-		1,68	

freie Corticoide im Plasma

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	1,46	2,64	0,025	4,09	0,005
Gruppe II	-	1,02		3,57	0,01
Gruppe III	-	-		4,58	0,005

Gesamt-KS im Plasma

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	0,84	2,10		1,92	
Gruppe II	-	1,64		1,4	
Gruppe III	-	-		0,64	

Quotient ketogener Steroide/17-Ketosteroide im Urin

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	1,34	2		3,16	0,01
Gruppe II	-	0,65		1,81	
Gruppe III	-	-		1,16	

Quotient freier Corticoide/Gesamt-KS im Plasma

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Gruppe IV	p-Wert
Gruppe I	1,01	0,2		1,41	
Gruppe II	-	1,14		1,87	
Gruppe III	-	-		1,75	

Tabelle 10: Korrelationskoeffizient

	17-KS	KGS	KGS/KS	p-Wert	PSC	p-Wert	Gesamt-KS	p-Wert	PSC/KS	p-Wert
Gruppe I										
Temperatur	0,505	0,779	-0,023	-	0,418	-	0,884	-	-0,599	-
17-KS	-	0,186	-0,861	0,01	-0,704	-	0,495	-	-0,720	-
KGS	-	-	-0,078	-	0,017	-	0,233	-	-0,124	-
KGS/KS	-	-	-	-	0,875	-	-0,772	0,01	0,853	0,05
PSC	-	-	-	-	-	-	-0,834	-	0,932	-
Gesamt-KS	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,942	0,01
Gruppe II										
Temperatur	0,325	0,626	0,178	-	-0,395	-	-0,356	-	-0,118	-
17-KS	-	0,558	-0,419	-	-0,736	-	-0,897	0,01	0,757	-
KGS	-	-	0,506	-	-0,637	-	-0,640	-	0,210	-
KGS/KS	-	-	-	-	0,037	-	0,243	-	-0,753	-
PSC	-	-	-	-	-	-	0,962	0,01	-0,291	-
Gesamt-KS	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,535	-
Gruppe III										
Temperatur	0,210	-0,059	-0,125	-	0,967	-	0,770	-	0,885	-
17-KS	--	0,229	-0,472	-	0,232	-	-0,704	-	0,628	-
KGS	-	-	0,476	-	0,220	-	-0,032	-	0,157	-
KGS/KS	-	-	-	-	0,114	-	0,404	-	-0,227	-
PSC	-	-	-	-	-	-	-0,178	-	0,642	-
Gesamt-KS	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,864	0,05
Gruppe IV										
Temperatur	-0,007	-	0,027	-	0,075	-	0,822	-	-0,827	-
17-KS	-	0,673	-0,931	0,01	-0,354	-	-0,096	-	-0,765	-
KGS	-	-	-0,369	-	-0,865	-	0,105	-	-0,565	-
KGS/KS	-	-	-	-	0,060	-	-0,164	-	0,678	-
PSC	-	-	-	-	-	-	0,361	-	0,297	-
Gesamt-KS	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,520	-

Diskussion

Infektion und Resistenz

Eine Salmonelleninfektion hat Bakteriämie, Apathie, Abmagerung und Durchfall zur Folge, was auch während des Versuchsablaufes bei unseren Tieren eintrat.

Seit langem ist bekannt, daß die Nebennierenrinde bei Belastungen des Körpers, hervorgerufen durch Infektionskrankheiten oder Streß, eine besondere Rolle spielt.

Die Ketosteroidausscheidung ist mehrfach untersucht worden. CHU und WANG beobachteten ganz allgemein bei chronischen, auszehrenden Erkrankungen erniedrigte 17-Ketosteroidwerte. FORBES und Mitarbeiter konnten dies bestätigen und gaben unter Einordnung ihrer Befunde in die Theorie des Adaptionssyndroms von SELYE an, daß man nach einem Streß, d.h. nach einer stärkeren Belastung des Organismus, zuerst einen Anstieg, danach einen Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung nachweisen könne.

ZIMMERMANN und Mitarbeiter berichten (1952), daß der Funktionszustand der Nebennierenrinde, bzw. des gesamten Systems von Zwischenhirn-Hypophyse-Nebenniere objektiv daran erkannt werden kann, in welcher

Menge Stoffwechselprodukte von Hormonen der Nebennierenrinde, insbesondere 17-Ketosteroide, im Harn ausgeschieden werden, wobei der 17-Ketosteroidspiegel um so niedriger ist, je schwerer sich die Erkrankung manifestiert hat. So gestattet das Beobachten des Ansteigens oder Abfallens im Verlauf einer Infektionskrankheit Aussagen über eine gute oder schlechte Prognose, sowohl beim Menschen als auch z.T. beim Tier.

Steroidhormone mit eiweißaufbauender, anaboler Wirkung, z.B. aus der Gruppe der androgenen Hormone, weisen enge Beziehungen zur natürlichen Resistenz auf und scheinen diese zu fördern, während Corticosteroide katabol wirken und in entsprechender Dosis die Infektionsresistenz herabsetzen. Da die androgenen Hormone als 17-Ketosteroide im Harn ausgeschieden und nach dem von ZIMMERMANN entwickelten Verfahren bestimmt werden können, könnten sie als Gradmesser für die Infektionsresistenz dienen (ZIMMERMANN, 1955).

LÜBKE, RINDT und ZIMMERMANN beobachteten beim Meerschweinchen bei einer durch Tuscheapplikation verursachten Blockade des RES eine enorm erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17-ketogenen Steroiden im Harn, was für eine Stimulierung der Nebennierenrinde spricht.

Einfluß von P 204 auf Infektion und Resistenz

Im Polyvinylpyridin-N-Oxid wurde eine Substanz gefunden, die bei pro-

phylaktischer Zufuhr die Entwicklung einer quarzbedingten Fibrose bei der Ratte fast völlig zu unterdrücken vermag. Dazu genügt nach SCHLIPKÖTER (1961) die wöchentlich einmalige subcutane Injektion von 1 ml des 1%ig in physiologischer Kochsalzlösung enthaltenen Polymeren, wenn die Ratten 50 mg Quarz intratracheal zugeführt bekommen. Diese Hemmwirkung wurde inzwischen von COLLET (1963) auch im Intraperitonealtest an der Ratte bestätigt. Hierbei betrug die Hemmung, gemessen an der Oxyprolinmenge des entstandenen Bindegewebes, 90-96%, d.h. unter Einwirkung von P 204 entwickelten sich nur 4-10% der ohne diese Behandlung gebildeten fibrotischen Veränderungen. Damit ist dieses Polymere der bei weitem stärkste bislang bekannte experimentelle Fibrosehemmer.

Wie diese Hemmung zustande kommt, ist noch nicht geklärt. Sie scheint nach den vorliegenden chemischen und tierexperimentellen Untersuchungen (ANTWEILER, 1963) über einen Angriffspunkt an der Zellwand, und zwar vor allem an den Lungenmakrophagen, zu erfolgen, die gegenüber der toxischen Wirkung phagocytierter Quarzteilchen weitgehend resistent werden. Auch Versuche von VIGLIANI, CHIAPINO und PERNIS (1962) sowie von BECK und Mitarbeiter (1963) sprechen für diese Angriffsmöglichkeit des P 204.

Der Zellschutzeffekt von P 204 wurde also zuerst bei der Hemmung der zytotoxischen Wirkung von Quarzkristallen beobachtet.

Es lag nun nahe, die Wirkung dieses Präparates an anderen Noxen zu beobachten. Wir wählten eine Infektion mit Salmonella typhimurium S 7.

Die über den Beobachtungszeitraum gemittelten Konzentrationen der 17-Ketosteroide im Plasma zeigten eine signifikante Erhöhung der Gruppe I, also der infizierten und mit P 204 behandelten Tiere, gegenüber der Gruppe II, den nur infizierten Tieren. Die 17-Ketosteroidwerte der Gruppe II waren wiederum stark erhöht gegenüber den Gruppen III und IV, also den nicht infizierten Tieren. Die 17-Ketosteroid-Konzentrationen im Plasma der Gruppe III gegenüber der Gruppe IV waren nicht signifikant.

Daraus kann geschlossen werden, daß die Infektion allein zu einer Steigerung der 17-Ketosteroide im Plasma führt, während zusätzlich verabreichtes P 204 eine weitere Erhöhung der 17-Ketosteroid-Konzentration zur Folge hat. Der Effekt des P 204 auf die Menge der 17-Ketosteroide im Plasma wird besonders deutlich durch den Anstieg in der Gruppe I am 3. Tage nach der Infektion. Die Zunahme der Konzentration der 17-Ketosteroide der Gruppe II erfolgte wesentlich langsamer und nahm kontinuierlich bis zum 9. Tag zu.

HOLZBAUER berichtet, daß bei der Ratte das Corticosteron das Hauptharmon der Nebennierenrinde ist, während beim Meerschweinchen das Cortisol das Haupthormon der NNR darstellt. Deshalb bedeuten die freien Corticoide im Plasma beim Meerschweinchen ein wichtiges Kriterium für die Aktivität der NNR.

In unserem Versuch lagen die gemittelten Konzentrationen der beiden infizierten Gruppen an freien Corticoiden deutlich höher als die

Werte der beiden nicht infizierten Gruppen. Die zusätzliche Gabe von P 204 bei Gruppe I führte wiederum zu einem deutlichen Anstieg an freien Corticoiden im Plasma gegenüber der Gruppe II, den nur infizierten Tieren.

LÜBKE (1966), WUNN (1966) und NENNINGER (1970) berichten, daß bei schwerem Streß durch Infektion die Konzentration der freien Corticoide im Plasma erhöht ist. Die zusätzliche Gabe von P 204 scheint die schwere "Streßsituation" noch zu steigern. Auch die Verabreichung von P 204 an gesunde Tiere hatte bei unserem Versuch eine Zunahme an freien Corticoiden zur Folge.

Der Quotient von freien Corticoiden/17-Ketosteroiden im Plasma zeigt bei der Gruppe I einen bedeutsamen Unterschied gegenüber den drei übrigen Gruppen. Hierbei ist interessant, daß die Werte der Gruppen II, III und IV auf fast gleichem Niveau liegen und daß nur bei Gruppe I, also unter Beigabe von P 204, eine deutliche Erhöhung festzustellen ist.

Abgesehen von kleineren, wohl physiologischen Schwankungen, zeigten die beiden nicht infizierten Gruppen III und IV keine signifikanten Unterschiede in der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Zwischen den mit P 204 behandelten Tieren der Gruppe I und den nur infizierten Tieren der Gruppe II zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 17-Ketosteroidausscheidung, gleichwohl die Werte

gegenüber der Gruppe III und der Gruppe IV erhöht waren. Daraus läßt sich schließen, daß sowohl die Infektion als auch die Gabe von P 204 zu einer Steigerung der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin führen. Zu diesen Ergebnissen kam auch NENNINGER (1970).

In der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Ausscheidung der 17-ketogenen Steroide im Urin konnten zwischen den Gruppen III und IV keine bemerkenswerten Unterschiede nachgewiesen werden.

Die 17-KGS-Ausscheidung der beiden infizierten Gruppen lag jedoch deutlich höher als die der Gruppen III und IV. Das bedeutet wieder, daß Infektion allein zu einem deutlichen Anstieg der 17-KGS-Konzentrationen im Urin führt. Interessant ist auch hierbei, daß die 17-KGS-Werte der Gruppe I über denen der Gruppe II liegen. Besonders deutlich zeigt sich das am 7. Tage der Versuchsdauer, an dem die 17-KGS-Werte auf hohem Niveau verbleiben, während die Werte der Gruppe II auf das Niveau der Gruppen III und IV zurückgefallen sind. LÜBKE (1966) fand ebenfalls bei Infektion eine erhöhte Ausscheidung der 17-KGS im Urin. Bei ihm erfolgte das Ausscheidungsmaximum schon am 1. Tag nach der Infektion. Bei unseren Versuchen zeigte sich das Maximum der Gruppe II am 5. Tag, das der Gruppe I am 6. Tag, was mit den Beobachtungen von NENNINGER (1970) und ZIMMERMANN und Mitarbeiter (1958) übereinstimmt.

Die Zufuhr von P 204 bewirkte bei der Gruppe I einen starken Anstieg des Quotienten 17-KGS/17-KS im Urin, dessen Höhepunkt am 7. Tag erreicht wurde. Dieses hohe Niveau wurde bis zum 10. Tag fast beibehalten. Die

nur infizierten Tiere erhalten ihr Maximum zwischen dem 4. und 5. Tag; die Konzentration fiel dann gleichmäßig zum 10. Tag hin ab.

Bemerkenswert ist ein starker Anstieg des Quotienten 17-KGS/17-KS der Gruppe III, nur mit P 204 behandelte Tiere, gegenüber den Kontrolltieren,der Gruppe IV; die Konzentration erreichte fast die Werte der Gruppe II.

Die während der Versuchsdauer gemittelten Körpertemperaturen der Tiergruppen III und IV zeigten keine bedeutsamen Unterschiede, während die Körpertemperaturen der infizierten Tiere der Gruppen I und II stark erhöht waren. Die Absterbekurven zeigen, daß die zusätzliche Gabe von P 204 bei der Gruppe I zu einer deutlichen Verminderung der ST/50 von 8 auf 5 Tage führte. Das entspricht einer Reduktion der Überlebenszeit um 38,5%.

Somit geht aus den Ergebnissen unserer Versuche hervor, daß die zusätzliche Gabe von P 204 die Infektionsresistenz und damit die Überlebenszeit stark vermindert.

Zusammenfassung

An 200 erbreinen männlichen und weiblichen Meerschweinchen wurden die Einflüsse von alleiniger Infektion und von Infektion kombiniert mit P 204-Gabe auf die natürliche Resistenz und auf den Gehalt des Plasmas sowie des Urins an Corticoiden und 17-Ketosteroiden untersucht.

Die zusätzliche Gabe von P 204 verursachte eine Erniedrigung der natürlichen Resistenz gegen Infektion und damit eine Verminderung der ST/50 von 8 auf 5 Tage.

Die Temperaturen zeigten unter Infektion signifikante Veränderungen.

Während die alleinige Infektion zu einer Erhöhung der 17-Ketosteroide und der freien Corticoide im Plasma führte, bewirkte zusätzlich verabreichtes P 204 eine bemerkenswerte 17-KS-Steigerung sowie eine Erhöhung der freien Corticoide im Plasma. Der Quotient freie Corticoide/ 17-Ketosteroide im Plasma zeigte unter Gabe von P 204 eine nennenswerte Steigerung.

Im Urin war die 17-KS-Ausscheidung unter Infektion deutlich gesteigert, wobei P 204 nochmals eine Erhöhung verursachte. Auch bei den 17-ketogenen Steroiden zeigte sich ein Unterschied im Sinne einer erhöhten Konzentration zwischen alleiniger Infektion und zusätzlicher P 204-Gabe.

Der Quotient 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide zeigte eine signifikante Erhöhung der Gruppe I gegenüber der Gruppe II.

Literaturverzeichnis

1. ANTWEILER, H.: Wo stehen wir heute in der experimentellen Silikoseforschung. Arbeitsmedizin, 1, 125-129 (1963), Nr. 4

2. BECK, E.G., ANTWEILER, H.: 14. Internationaler Kongreß für Arbeitsmedizin in Madrid, 16.-21.9. 1963. Tagesbericht

3. COLLET, A.: Fortschritte der Staublungenforschung. Dinslaken 1963, Diskussionsbemerkung S. 413

4. CHU und WANG: Chin. J. Physiol. 14, 151 (1939)

5. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, Basel, 6. Aufl. 1960

6. DUMAS, J.: Les animaux de laboratoire, Editions médicales Flammarion, Paris 1953

7. FORBES, A.P., DONALDSON, E.C., ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E.C.: J. chin., Endocrinology 7, 264-288 (1947)

8. FRITZE, E., ZIPP, P.: Über den Einfluß von Polyvinylpyridin-N-Oxid auf die Fieberwirkung von Quarz. Beitr. Silikoseforschung, 6, 249-253 (1965)

9. HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE: Vol. XVI/10, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966

10. HOLZBAUER, M.: The cortosterone content of rat adrenals under different experimental conditions. J. Physiol. 139, 294-305 (1957)

11. JÄGER, R., MÜLLER, J.: Fortschr. Staublungenforschung. Hrsg.: H. Reploh u. W. Klosterkötter, Niederrh. Druckerei, Dinslaken 1963

12. LÜBKE, P.M.: Versuche zur Errichtung eines Modells zum Studium der natürlichen Resistenz gegen Infektionskrankheiten. Blockadeversuch mit Tusche. Med. Dissertation, Homburg/Saar, 1966

13. LÜBKE, P.M., RINDT, W., ZIMMERMANN, W.: Einfluß von Tuscheblockade auf Infektionsresistenz, Blutbild und Steroide beim Meerschweinchen. Ztrbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, I. Orig. 204, 417-426 (1967)

14. MOSINGER, M., JOUGLARD-DUPLAY, J., VERSINO, A.: Sur le traitment experimental de la silicose pulmonaire par la Polyvinyl-pyridine-N.O. et les substances oestrogene dans le codre d'un programme de recherches. Beitrag Silikoseforschung, 6, 273-289 (1965)

15. N.N.: Prevention of Pneumoconiosis. WHO Chronicle 22, Nr. 9, 381-385 (1968)

16. NENNINGER, M.: Einfluß von Oestradiol auf die Infektionsresistenz bei experimenteller Meerschweinchen-Salmonellose. Ein Beitrag zur Frage der unspezif. Resistenz. Inaugural Dissertation, Homburg/Saar 1970

17. NORYMBERSKI, J.K., STUBBS, R.D., WEST, H.F.: Assessment of adrenocortical activity by assay of the 17-ketogenic steroids in urine. Lancet 1, 1276 (1953)

18. OERTEL, G.W., KAISER, E.: Determination of dehydroepiandrosterone, androsterone, etiocholanolone and 11-β- Hydroxy-etiocholanolone in plasma. Chin. Chim. Acta 7, 221 (1962)

19. PORTER, C.C., SILBER, R.H.: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy, 20-Ketosteroids. J. biol. chem. 185, 201, (1950)

20. SCHLIPKÖTER, H.-W.: Fortschritte der Staublungenforschung. Bericht über die V. internationale Staublungentagung vom 19.-21.4.1967 in Münster

21. SCHLIPKÖTER, H.-W., DOLGNER, R., BROCKHAUS, A.: Beitrag zur Therapie der experimentellen Silikose. Dtsch. med. Wschr., 88, Nr. 39, 1895-1899, (1963)

22. SCHLIPKÖTER, H.-W., BROCKHAUS, A.: Die Hemmung der experimentellen Silikose durch subcutane Verabreichung von Polyvinylpyridin-N-Oxid. Kln. Wschr., 39, Nr. 22, 1182-1189 (1961)

23. VIGLIANI, E.C., CHIAPINO, G., PERNIS, B.: Demonst. au moyen de l'immunofluorescense de la présence d'un complexe antigene/ anticorps dans le nodule silicotique. Compte rendu des Journées françaises de pathologie minière. Charbonnage de France, Paris, 25-26 octobre 1962, pp. 367-378

24. WIRTH, W., JUNGE-HÜLSING, THEMANN, H., WAGNER, H.: Die Wirkung von Polyvinylpyridin-N-Oxid (P 204) auf Entzündungsreaktionen. Med. Welt, 18, Nr. 50, 3069-3074, (1967)

25. WUNN, W.: Das Verhalten der 17-Ketosteroide von omnadinbehandelten Meerschweinchen bei experimenteller Salmonelleninfektion. Med. Dissertation, Homburg/Saar, 1966

26. YEGIN, M. M.: Versuche über die Infektionsresistenz von Tieren und ihre Beziehungen zur 17-KS-Ausscheidung. Med. Dissertation, Gießen, 1958

27. ZIMMERMANN, W.: Kolorimetrische Bestimmungen der Keimdrüsenhormone.
Hoppe-Syler's Z. physiolog. chem. 245, 47, (1935)

28. ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1955)

29. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Resistenz und Hormone.
Arzneim.Forsch. 5, 493, (1955)

30. ZIMMERMANN, W.: Die Infektionsresistenz in endokrinologischer Sicht. Die 17-KS-Ausscheidung als ihr Gradmesser.
ZBL. f. Bakt. I. Abt. Orig. 167, 140-169, (1956)

31. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Infektionskrankheit und Infektionsresistenz als biochem. Probleme.
Dtsch. Med. Wschr. I. Halbjahr, 853,855, (1957)

32. ZIMMERMANN, W.: Natürliche Resistenz und Steroidhormonausscheidung.
Abstracts of the VII th. International Congress for Microbiology (1958)

33. ZIMMERMANN, W.: Grundlagen und Möglichkeiten der Infektabwehr.
Ärztl. Forsch. 14, 427-437 (1960)

A n h a n g

Herrn Professor Dr. med., Dr. phil., Dipl. Chem. W. ZIMMERMANN danke ich für die Überlassung des Themas und die mir zuteilgewordene Unterstützung.

Herrn Dr.RD. RUBAINSKI bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche, dem Rechenzentrum der Universität des Saarlandes für die Auswertung der Ergebnisse.

Folgendes Präparat wurde benutzt:

P 204, Firma BAYER, Leverkusen.

Lebenslauf

Name:	Kolling
Vorname:	Wilfried Josef
Geburtsdatum und -ort:	8. März 1944 in Heiligenwald / Saar
Eltern:	Vermessungsamtsrat Josef Kolling und Frau Hildegard, geborene Bellon
Heirat:	30. 12. 1969 mit Dorothea Kolling, geborene Wunder, Bremen

Schulbildung

Herbst 1950 bis Herbst 1954	Besuch der Kath. Volksschule in Bildstock
Herbst 1954 bis Ostern 1958	Besuch des Knabenrealgymnysiums in Sulzbach
Ostern 1958 bis Ostern 1966	Besuch des Gymnasiums Wendalinum in St. Wendel

Studium

SS 1966 bis SS 1972	Studium der Zahnmedizin an der Universität des Saarlandes

Prüfungen

3. 3. 1966	Reifeprüfung
27. 2. 1968	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
15. 10. 1969	Zahnärztliche Vorprüfung
November 1972	Staatsexamen in Zahnheilkunde